

Hashimoto Tiroiditli Olgularda TEKHARF Puanlama Sistemine Göre Kardiyovasküler Hastalık Risk Durumu

Yasin ÖZTÜRK¹, Muammer BİLİCİ¹, Taner BAYRAKTAROĞLU²

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Zonguldak

Bu makaleye yapılacak atf: Öztürk Y, Bilici M, Bayraktaroğlu T. Hashimoto Tiroiditli Olgularda TEKHARF Puanlama Sistemine Göre Kardiyovasküler Hastalık Risk Durumu. Türk Diyab Obez 2019;1: 45-49.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Hashimoto tiroidit olgularında tiroid fonksiyonları ile kardiyovasküler hastalık (KVH) riski arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ağustos ve Ekim 2018 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları kliniğince Hashimoto tiroidit tanısıyla levotiroksin tedavisi altında takip edilmiş olan 69 hasta retrospektif olarak kalp ve damar hastalığı etiyolojik risk faktörleri ve tiroid fonksiyon değerleri açısından incelendi. Tiroid cerrahisi ve malignite öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. KVH risk durumu TEKHARF puanlama sistemine göre düşük, orta ve yüksek risk olarak belirlendi. Olgular serum tiroid bezini uyarıcı hormon (TSH) düzeylerine göre: TSH <2,5mIU/L ve üzeri olmak üzere iki grup olarak tanımlandı. TSH düzeyleri ile KVH risk durumu arasındaki ilişki analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılanların %87'si kadındı ve olguların yaş ortalaması 42,71±14,15 yıl idi. TEKHARF puanlama cetveline göre katılımcıların %65,2'si düşük, %21,7'si orta, ve %13'ü ise yüksek risk grubunda yer aldı. Serum TSH düzeyleri ile KVH risk puanları arasında korelasyon saptanmadı (p=0,420; r=0,099). TSH <2,5mIU/L olanlarda serum trigliserid düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu. Bununla birlikte serum LDLve HDL-kolesterol düzeyleri ile anlamlı bir ilişki yoktu (sırasıyla; p=0,685 ve p=0,247).

Sonuç: Hashimoto tiroidit olgularında tiroid fonksiyonları için tedavi hedef değerlerine ulaşılması, KVH riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Kardiyovasküler hastalık riski, TEKHARF, Hashimoto tiroidit

Cardiovascular Disease Risk of Hashimoto Thyroiditis Patients According to the TEKHARF Points System

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to assess the association between thyroid functions and cardiovascular disease (CVD) risk in patients with Hashimoto thyroiditis over TEKHARF points system.

Material and Methods: From August to October 2018, 69 patients attending Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Hospital Internal diseases clinic with Hashimoto thyroiditis diagnosis receiving levothyroxine treatment were retrospectively investigated in terms of cardiovascular disease etiologic risk factors and thyroid function values. Those with thyroid surgery and malignancy history were not included in the study. CVD risk status was determined as low, moderate and high according to the TEKHARF points system. According to serum thyroid gland stimulating hormone (TSH) levels, two groups were defined as those <2.5 mIU/L TSH and those above. The correlation between TSH levels and CVD risk status was analyzed.

ORCID: Yasin Öztürk / 0000-0003-2634-2677, Muammer Bilici / 0000-0002-8678-4605, Taner Bayraktaroğlu / 0000-0003-3159-6663

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Muammer BİLİCİ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
Tel: 0 (372) 261 2063 • E-posta: drmbilici@hotmail.com

DOI: 10.25048/tjdo.2019.40

Geliş tarihi / Received : 11.04.2019

Revizyon tarihi / Revision : 25.04.2019

Kabul tarihi / Accepted : 25.04.2019

Results: Of those participating in the study 87% were female and the mean age of patients was 42.71 ± 14.15 years. According to the TEKHARF points scale, 65.2% of participants were in the low risk group, 21.7% were in the moderate risk group and 13% were in the high risk group. There was no correlation identified between serum TSH levels and CVD risk points ($p=0.420$; $r=0.099$). The serum triglyceride levels of those with TSH <2.5 mIU/L were found to be significantly low. Additionally, there was no significant correlation between serum LDL and HDL cholesterol levels ($p=0.685$ and $p=0.247$, respectively).

Conclusion: Achieving target TSH levels in Hashimoto thyroiditis patients may contribute to reducing the CVD risk.

Key Words: Cardiovascular disease risk, TEKHARF, Hashimoto thyroiditis

GİRİŞ

Gelişmekte olan ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar (KVH), sağlık problemleri ve ölüm nedenlerinin başlıca sebebidir (1). KVH gelişimi için çok sayıda risk faktörü bildirilmiştir (2). Bunlar arasında; yaş, cinsiyet ve aile öyküsü gibi değişiklik yapılamayanlar olduğu gibi yaşam tarzı ve tedavi ile değişiklik sağlanabilecekler de vardır (3). Koroner arter hastalarının %90'dan fazlasında bir veya daha fazla risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte KVH'a bağlı artmış ölüm riskinden çoğunlukla diyabet, hipertansiyon, obezite, sigara ve hiperkolesterolemi sorumlu tutulmaktadır (4, 5). Kalp ve damar hastalıklarından korunmada ve izlenecek tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde kardiyovasküler riskin araştırılmasının toplum ve birey sağlığı açısından önemi açıktır (6). Bu amaçla toplumdaki bireylerin KVH risk değerlendirmesi için yaygın olarak kullanılan skorlama yöntemleri geliştirilmiştir (7). Bu yöntemler arasında Framingham ve SCORE risk cetvelleri vardır. Bu cetveller gelecekte kişiye özgü 10 yıllık nispi risk ölçümünde sık kullanılır (8,9). Risk cetvellerinde temel olarak yaş, cinsiyet, kan basıncı, kolesterol düzeyleri ve sigara kullanımı ve diyabet varlığı gibi risk faktörleri yer almaktadır. Ülkemizde KVH'lara yüksek risk altındaki bireylerin tespit edilebilmesi ve bu kişilere uygulanacak uygun tedavi yaklaşımıyla gelecekteki kardiyovasküler olayların önlenmesi veya sayıca azaltılabilmesi amacını kapsayan "Türk erişkinlerinde kalp hastalıkları ve risk faktörleri sıklığı taraması" (TEKHARF) kohort çalışması yürütülmektedir. TEKHARF sonuçlarına göre ülkemizde koroner hastalık oranlarının artış gösterdiği ve koruyucu önlemlerin çok daha etkin biçimde alınması gerektiği bildirilmektedir (10).

Tiroid hormon bozukluğu olan hipotiroidizmin kalp ve damar hastalıkları üzerine etkisi uzun zamandan beri araştırılmakta olup hızlanmış aterosklerozis ve kardiyak mortalite ile ilişkilendirilmektedir (11,12). Bu etkisini düşük dansiteli lipoproteinde artış, diastolik hipertansiyon, koagulabiliteye yatkınlık ve damar düz kas hücreleri üzerinden göstermektedir (13).

Biz bu çalışmada, iatrojenik olmayan hipotiroidizmin en sık sebebi olan Hashimoto tiroidit (HT) hastalarında TEKHARF puanlama cetveli ile KVH risk ve tiroid fonksiyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu araştırmaya Ağustos ve Ekim 2018 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları kliniğince Hashimoto tiroidit tanısıyla levotiroksin tedavisi altında takip edilmiş olan 69 hasta alındı. Hastalara ait bilgiler hastanemiz hasta veri-kayıt sisteminden geriye dönük tarama yapılarak elde edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların cinsiyet, yaş, serum kolesterol düzeyleri, tiroid hormon düzeyleri, sistolik (SKB) ve diastolik kan kasıncı (DKB) değerleri ile KVH risk faktörleri ve ek hastalık bilgileri kaydedildi. Olgular dosya taraması sonucunda KVH risk durumu TEKHARF puanlamasına göre risk değerlendirmesi yapılarak düşük, orta ve yüksek risk olarak belirlendi (10). Olgular serum tiroid bezini uyarıcı hormon (TSH) düzeylerine göre: TSH $<2,5$ mIU/L ve üzeri olmak üzere iki grup olarak tanımlandı. Yerleşik ve akut koroner arter hastalığı ve tiroid malign hastalığı öyküsü olan olgular çalışmaya alınmadı.

Bu çalışma protokolünün Dünya Tıp Birliği'nin Helsinki Bildirgesine (2013) uygunluk onayı Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (etik kurul onay no:2018-205-10/10).

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma değerleriyle verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplamda 69 kronik HT tanılı olguların %87'si kadın olup erkek/ kadın oranı 0,15 olarak saptandı. Olguların yaş ortalaması $42,71 \pm 14,15$ yıl ve ortalama serum TSH düzeyleri $3,55 \pm 2,92$ mIU/L idi. TEKHARF puanlama cetveline göre katılımcıların % 65,2'si düşük, % 21,7'si orta, ve % 13'ü ise yüksek risk grubunda yer aldı. Serum TSH düzeyleri ile KVH risk puanları arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,420$; $r=0,099$). Levotiroksin tedavisi altında olan olgular hedef TSH değeri $<2,5$ mIU/L olanlar ve olmayanlarda; SKB ortalaması $127,30 \pm 15,90/126,74 \pm 15,13$ mmHg, DKB ortalaması $77,26 \pm 11,29/74,82 \pm 9,29$ mmHg bulundu (sırasıyla; $p=0,794$ ve $p=0,324$). Serum total kolesterol (TK), LDL, HDL ve TG düzeyleri sırasıyla $205,47 \pm 51,05/198,43 \pm 41,15$ mg/dl, $125,00 \pm 36,53/120,46 \pm 36,68$ mg/dl, $47,35 \pm 10,60/50,06 \pm 9,55$ mg/dl ve $190,10 \pm 109,92/135,56 \pm 73,87$ mg/dl idi. TSH $<2,5$ mIU/L olanlarda serum trigliserid (TG) düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,041$). Bununla birlikte serum TK, LDL ve HDL-kolesterol düzeyleri ile anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla; $p=0,470$, $p=0,685$ ve $p=0,247$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Primer hipotiroidizm tüm dünyada yaygın görülen bir hastalık olup genel popülasyonda prevalansı bölgelere göre değişmekle birlikte %5 civarındadır. En sık etiyolojik nedenleri arasında iyot eksikliği ve kronik otoimmün hastalık bir diğer adıyla HT yer almaktadır (14,15). Klinik olarak hipotiroidi aşikar olabileceği gibi subklinik olarak da

görülebilir. Tiroid hormon bozukluğu olan hipotiroidizm ile kardiyovasküler hastalık risk artışı arasındaki ilişki uzun zamandır araştırma konusu olmaktadır. Elli beş cohort çalışmasını kapsayan bir meta analiz, hipotiroidinin iskemik kalp hastalığı için bir risk faktörü ve artmış kardiyak mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (12). Tiroid hormonlarındaki azalmanın aterosklerozis oluşumuna dislipidemi, diyastolik hipertansiyon, koagulabiliteye yatkınlık ve damar düz kası üzerindeki etkileri üzerinden neden olduğu öne sürülmektedir. Bununla birlikte, Tayvan Ulusal Sağlık Sigortası Araştırma Veri tabanından alınan hasta bilgilerine dayalı yapılmış olan bir retrospektif cohort çalışması, otoimmün bir hastalık olan HT'nin aterosklerozis ve KVH için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (11). Biyokimyasal olarak C-reaktif protein ve interlökin-6 düzeylerinin ölçümüyle gösterilebilecek düşük düzey kronik inflamasyonun HT'ne eşlik etmesi endotelial disfonksiyon patogenezindeki rolünü açıklayabilir (16). Ayrıca subklinik hipotiroidinin, kardiyak mortalite risk artışı ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen birçok meta analiz sonuçları bu grup hastaların yüksek risk taşıdığını ortaya koymuştur (17,18).

Tiroid fonksiyon bozuklukları ile ilişkili dislipidemi iyi bilinen bir KVH risk faktörüdür. Aterosklerozis gelişiminde tiroid fonksiyon bozuklukları lipidlerin sentez, metabolizma ve mobilizasyon aşamalarında önemli rol oynamaktadır. Artan serum TSH düzeyleri ile birlikte hipotiroidik hastalarda, serum total kolesterol, LDL ve TG düzeylerinde artış ve HDL-kolesterol düzeylerinde azalma görülmektedir (19). Garg ve ark. tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada

Tablo 1. Hashimoto tiroidit hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

	HT Hastaları n=69		P
Yaş (yıl)	42,71±14,15		
Cinsiyet (E/K)	9/60		
DM (%)	39,2		
HT (%)	25,5		
TSH (mIU/L)	3,55±2,92		
	TSH<2,5 mIU/L n=30	TSH>2,5 mIU/L n=39	
SKB (mmHg)	127,30±15,90	126,74±15,13	0,794
DKB (mmHg)	77,26±11,29	74,82±9,29	0,324
TK (mg/dl)	198,43±41,15	205,47±51,05	0,470
LDL (mg/dl)	120,46±36,68	125,00±36,53	0,685
HDL (mg/dl)	50,06±9,55	48,65±9,85	0,247
TG (mg/dl)	135,56±73,87	190,10±109,92	0,041
TEKHARF skoru	10,56±10,26	12,41±9,80	0,506

HT: Hashimoto tiroidit, E: Erkek, K: Kadın, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, TSH: Tiroid Bezini Uyarıcı Hormon, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı, TK: Total Kolesterol, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, TG: Trigliserid

dislipidemik hastalarda aterosklerotik değişikliklerin ortaya çıkmasında önemli bir fark olduğu ve eş zamanlı diğer kardiyak risk faktörlerinin klinik tabloya eşlik etmesinde etkili bir role sahip olmasından dolayı tedavi edilmesi gerektiği önerilmiştir (20).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre serum TSH 2,5mIU/L üzeri değerlere sahip HT hastaları artmış serum TK, TG ve LDL ile azalmış HDL düzeylerine sahipti. Lipid profilindeki bu değişiklikler, tiroid hormonlarının metabolik fonksiyonları arasında yer alan hepatik lipaz, lipoprotein lipaz, HMG-CoA redüktaz ve dokulardaki hücre yüzey LDL kolesterol reseptörlerine SREBP (sterol düzenleyici element bağlayıcı protein) üzerinden yaptığı etkilerdeki regülasyon rolünün belirleyici olduğunu düşündürmektedir (19,21). Alves ve ark. 353 kronik otoimmün tiroiditli hastayı içeren çalışmalarında serum TSH düzeyleri ile HDL'nin negatif ve LDL'nin pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlar. Ayrıca çalışmalarında otoimmünitenin lipid profili değişikliklerine artmış INF- γ düzeyleri üzerinden olumsuz yönde bağımsız bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (22). Benzer olarak Bouça ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada subklinik hipotiroidi tablosunda olan otoimmün tiroidit hastalarında da bozulmuş lipid profili ile tiroid fonksiyonları arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (23).

Çalışmamızdaki olgularda KVH risk değerlendirmesi TEKHARF puanlama cetveli ile yapıldığında düşük risk puanına sahip katılımcıların % 70'inde serum TSH düzeyleri <2,5mIU/L idi. Tedavi TSH hedef değerlerine ulaşılmış olanlarda lipid profilindeki iyileşmelere rağmen serum TSH düzeyleri ile KVH risk puanları arasında korelasyon saptanmadı. TEKHARF puanlama cetveli puanlama sisteminde yer alan diğer parametrelerin ağırlığının risk gruplarının şekillenmesinde daha belirleyici olduğunu düşünmekteyiz. Chen ve ark. HT'li hastalarda levotiroksin tedavisinin KVH risk faktörleri üzerine etkisi değerlendirmişler (11). Çalışmalarında en az bir yıl levotiroksin tedavisi almış olanlarda anlamlı bir KVH risk azalması olduğunu ve dislipidemi tablosunda iyileşmeyi rapor etmişlerdir. Kuusi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise aşikar hipotiroidide görülen lipid profilindeki anormalliklerin genellikle levotiroksin tedavisi ile geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir (24). Literatürdeki bazı çalışmalar subklinik hipotiroiditli hastalarda da levotiroksin tedavisinin özellikle TK ve LDL kolesterol düzeylerinde olmak üzere lipid profilinde iyileştirici rolünün olduğunu ortaya koymaktadır (25,26). Bizim çalışmamıza dahil olan HT tanılı hastalar levotiroksin tedavisi altında takip edilmekteydi. Literatür sonuçlarına uyumlu olarak levotiroksin tedavisi altında hedef TSH değeri <2,5mIU/L olanlarda ön planda

serum TG düzeylerindeki azalma dikkati çekmekle birlikte lipid profilinde genel bir iyileşme gözlemlendi. Bu sonuçlar levotiroksin tedavisinin KVH risk değerlendirmesinde olumlu etkinliğini desteklemektedir. Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması limitasyonlarımızdan biridir. Bir diğeri ise hasta popülasyonunun nispeten az olmasıdır.

SONUÇ

Kalp ve damar hastalıklarından korunmada ve izlenecek tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde KVH riskinin araştırılmasının toplum ve birey sağlığı açısından önemi açıktır. Tiroid fonksiyon bozuklukları iskemik kalp hastalıkları ve kardiyak mortalite için bir risk faktörü kabul edilmektedir. Sonuç olarak, HT hastalarında tiroid fonksiyonları için tedavi hedef değerlerine ulaşılması, KVH riskinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar olarak herhangi bir çıkar çatışmamız olmadığını beyan ederiz.

KAYNAKLAR

1. O'rourke K, Vander Zanden A, Shepard D, Leach-Kemon K. Cardiovascular disease worldwide, 1990-2013. JAMA. 2015;314(18):1905.
2. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from framingham heart study. Revista Espanola de Cardiologia (English Edition). 2008;61(3):299-310.
3. Wilson PW. Overview of established risk factors for cardiovascular disease. UpToDate, Waltham, MA. Accessed on: November; 2015.
4. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: Findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. JAMA. 1999;282(21):2012-2018.
5. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KV, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: National and state preventable fractions estimated from survey data. Ann Intern Med. 2015;163(4):245-253.
6. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Primary prevention of cardiovascular disease through population-wide motivational strategies: Insights from using smartphones in stroke prevention. BMJ Global Health. 2017;2(2):e000306.
7. Dağistan A, Gözüm S. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesi ve yönetimi. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2016;15(6).
8. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald Ae, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24(11):987-1003.

9. D'agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-753.
10. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2001;29(1):8-19.
11. Chen WH, Chen YK, Lin CL, Yeh JH, Kao CH. Hashimoto's thyroiditis, risk of coronary heart disease, and L-thyroxine treatment: A nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):109-114.
12. Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, Sara JD, Cao ZY, Zheng WP, et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med*. 2017;15(1):21.
13. McLeod DS. Autoimmune thyroid disease: A novel risk factor for atherosclerosis? Springer; 2013.
14. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-1562.
15. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-316.
16. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):5076-5082.
17. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: An estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):329-341.
18. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2008;125(1):41-48.
19. Rizos C, Elisaf M, Liberopoulos E. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76-84.
20. Garg R, Aggarwal S, Kumar R, Sharma G. Association of atherosclerosis with dyslipidemia and co-morbid conditions: A descriptive study. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(1):163-168.
21. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: Modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep*. 2004;6:451-456.
22. Alves CB. Cardiovascular risk factors in patients with autoimmune thyroiditis. 2017.
23. Bouça BRP. Subclinical hypothyroidism as a cardiovascular risk factor in patients with autoimmune Thyroiditis. 2016.
24. Kuusi T, Taskinen MR, Nikkilä EA. Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(1):51-56.
25. Tanis BC, Westendorp RG, Smelt AH. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: A reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(6):643-649.
26. Teixeira P, Reuters V, Ferreira M, Almeida C, Reis F, Melo B, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res*. 2008;40(1):50-55.

